Durante tutti questi torbidi, Castelletto non ebbe poco a soffrire per la gravezza di imposte, per l'alloggio delle milizie, e più per l'invasione delle truppe del generale spagnuolo Caracena, che il 2 maggio 1643 con tre reggimenti di cavalleria tedesca ed una compagnia di moschettieri, agli ordini del colonnello Stolz, saccheggio il paese ed il castello, abbruciando cinquanta case e facendo consumare dai cavalli tutto il raccolto della campagna; e non partirono senza esportare tutti i documenti degli archivi.

Bandito il Duca di Mantova dall'Impero per aver parteggiato per i Francesi, durante la guerra per la successione di Spagna, e passati i castelli monferrini al Duca di Savoia, Vittorio Amedeo II, Castelletto, nel 1708, giura fedeltà a questo Principe.

Sopravvenuta l'altra calamitosa guerra per la successione d'Austria, che durò dal 1742 al 1749, Castelletto viene efficacemente protetto dalle incursioni delle truppe tedesche e del Re di Sardegna dal figlio del feudatario, il famoso generale Botta, e va immune dalle vessazioni spagnuole e francesi, nel breve tempo in cui queste rumoreggiano nei dintorni. Ugual fortuna, però non arride all'antico castello negli straordinari avvenimenti della Rivoluzione francese, poichè è costretto a pagare enormi contribuzioni di guerra.

Ricordasi, da ultimo, che pe' moti di Cartosia inviava, contro gli insorti, delle milizie improvvisate, condotte dal dottor Cortella, dal notaio Visconti e dal prete Giuseppe Antonio Martinengo.

Stabilitosi l'Impero Napoleonico, Castelletto venne dichiarato capoluogo del cantone omonimo, che comprese i paesi di Casaleggio, Carpeneto, Silvano, Montaldeo, San Cristoforo, Tassarolo, Francavilla, Tagliolo, Bisio, Lerma, Belforte, Rocca Grimalda, Mornese.

Il cardinal Caprara nel 1803 non lo distolse dalla Diocesi di Tortona, anzi vi aggiunse la parrocchia di Sant'Antonio, fino a quest'epoca soggetta all'Arcivescovo di Genova.